TEMA 6.- ALTERACIONES MOLECULARES DEL METABOLISMO DEL GRUPO HEMO.

*** SÍNTESIS del grupo hemo. Estudio de las PORFIRIAS**

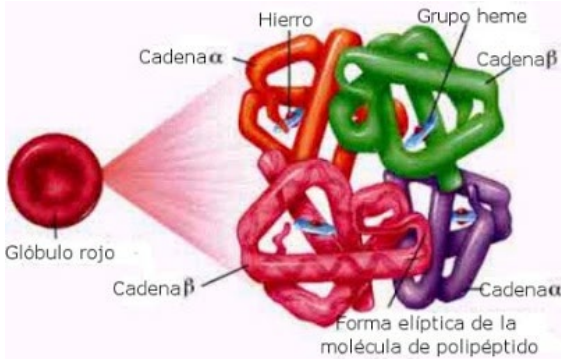
- Porfiria eritropoyética congénita.
- Porfiria aguda intermitente.

*** DEGRADACIÓN del grupo hemo. Estudio de las ICTERICIAS**

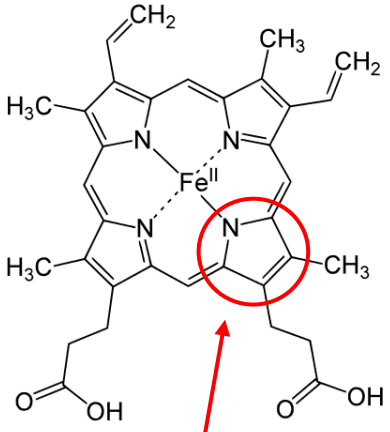
- Ictericia prehepática.
- Ictericia posthepática.
- Ictericia hepática.

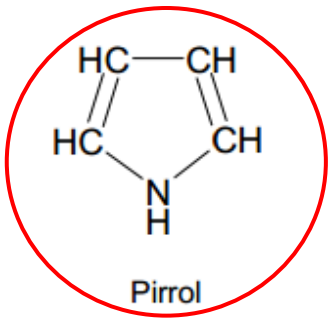
GRUPO HEMO

HEMOGLOBINA



GRUPO HEMO

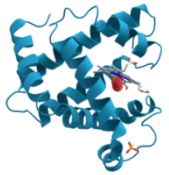




- **GRUPO PROSTÉTICO** de:

- Proteínas que participan en **procesos relacionados con el O_2:**

  - **Transporte** (hemoglobina)

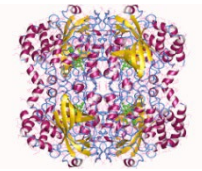


  - **Almacenamiento** (mioglobina)

  - **Respiración mitocondrial**

  (citocromos mitocondriales)

  - **Destrucción de peróxidos**

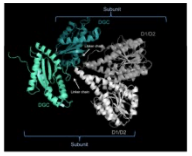


  (catalasa,…)

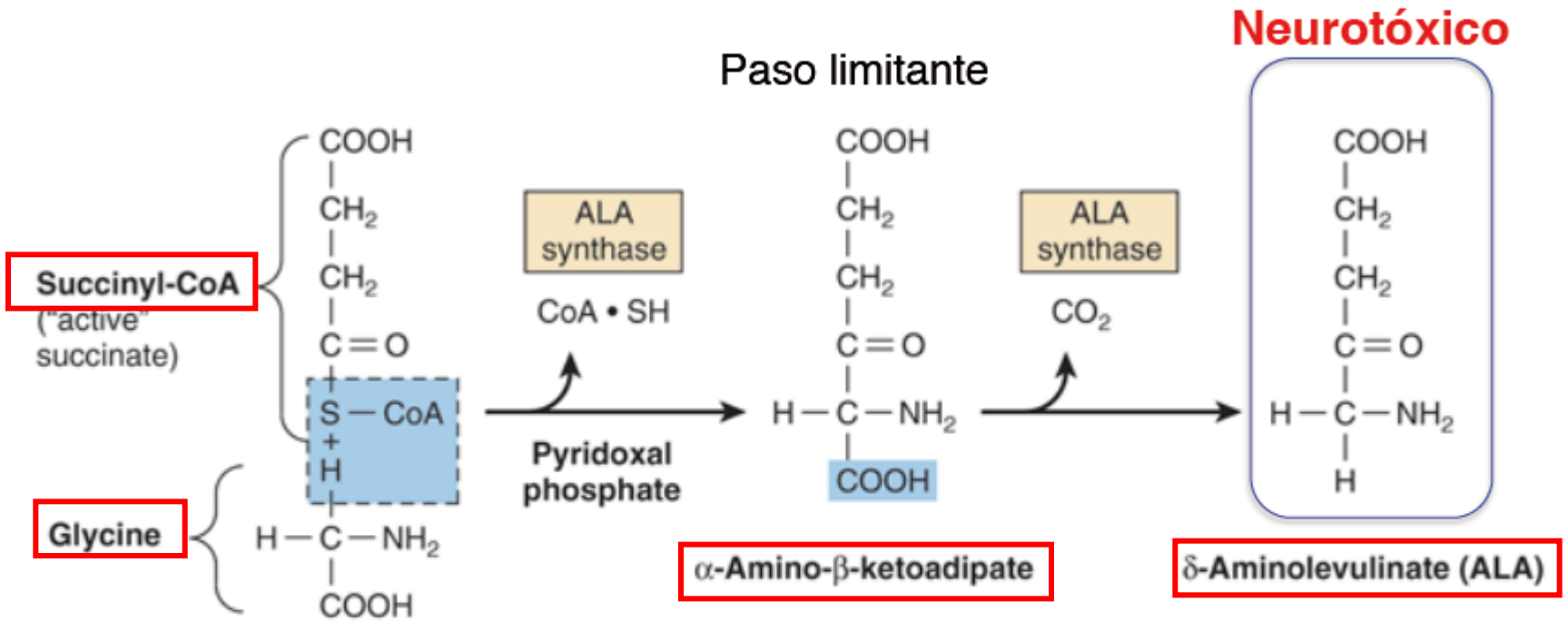
  - **Metabolismo oxidativo**

  (citocromo P450)

- Enzimas que participan en **señalización celular** (guanilato-ciclasa)



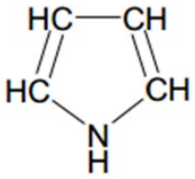
Biosíntesis del grupo hemo



Mitocondria

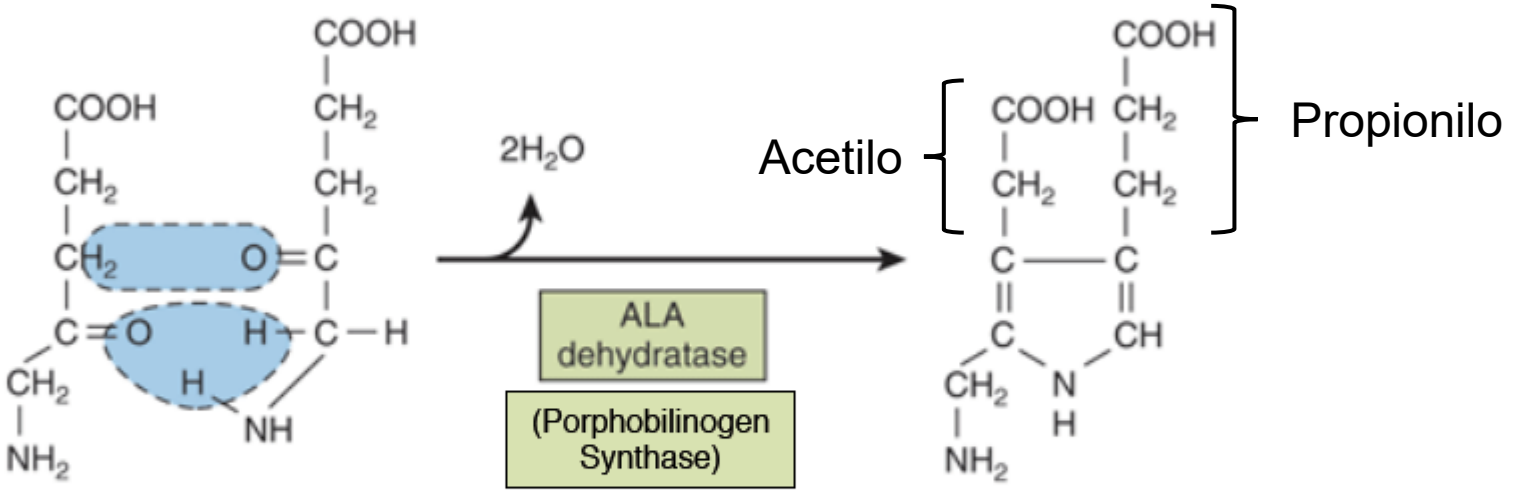
- El grupo hemo es esencial para la vida y su síntesis se realiza en todas las células.
- Las células que mayor cantidad de hemo producen son las de la médula ósea (80%) y las del hígado (15%).
- La vía de síntesis del hemo b consta de ocho etapas, cada una catalizada por una enzima específica, de las que la primera y las tres últimas ocurren en la mitocondria y las restantes en el citoplasma.

Biosíntesis del grupo hemo



Pirrol

Inhibida por Pb



Two molecules of δ-aminolevulinate

ALA

PBG sintasa

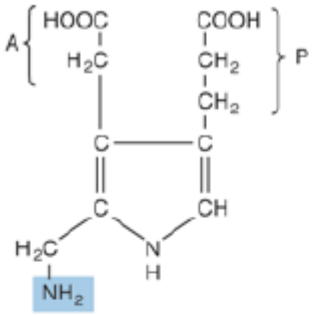
PORFOBILINÓGENO

(first precursor pyrrole)

PBG

Citosol

Biosíntesis del grupo hemo



4 moleculas

PORFOBILINÓGENO

$4NH_3$

Uroporphyrinogen I synthase

HMB sintasa

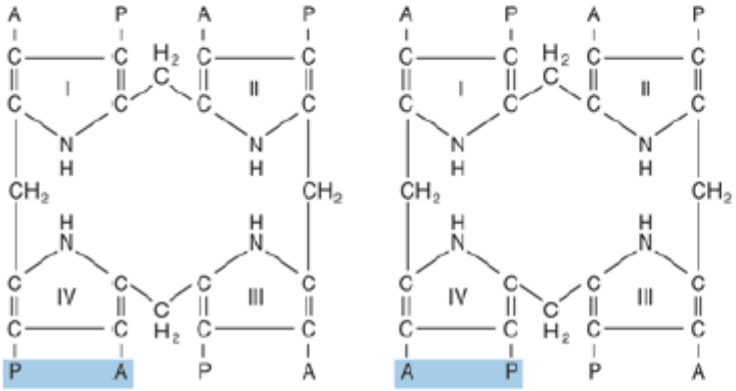
HMB

HIDROXIMETILBILANO

Spontaneous cyclization

Uroporphyrinogen III synthase

(Cierra el anillo y lo gira)



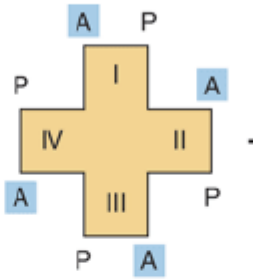
Type I

UROPORFIRINÓGENO

Type III

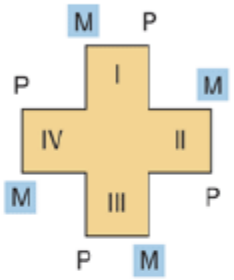
UROPORFIRINÓGENO

(ULTIMA ETAPA CITOSÓLICA)



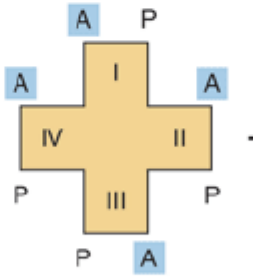
UROPORFIRINÓGENO I

$4CO_2$



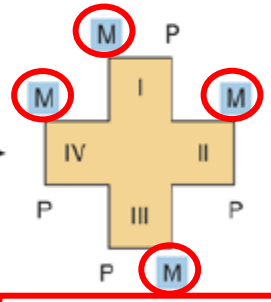
COPROPORFIRINÓGENO I

Uroporphyrinogen decarboxylase



UROPORFIRINÓGENO III

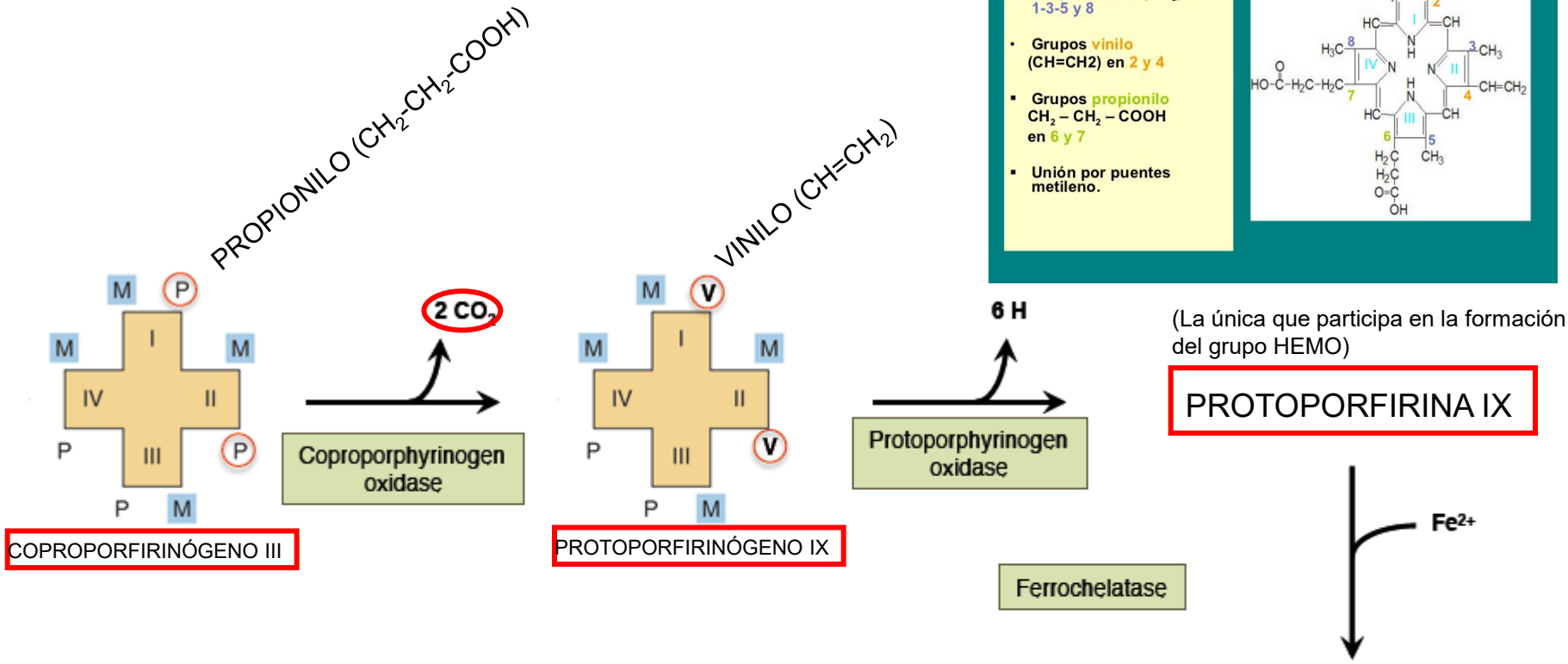
$4CO_2$



COPROPORFIRINÓGENO III

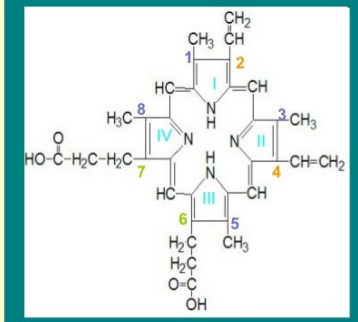
Citosol

mitocondria



Protoporfirina IX

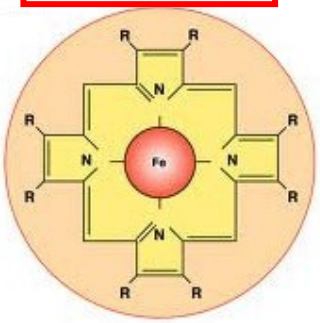
- Tetrapirrol cíclico
- Grupos metilo (CH_3) en 1-3-5 y 8
- Grupos vinilo (CH=CH2) en 2 y 4
- Grupos propionilo $CH_2 - CH_2 - COOH$ en 6 y 7
- Unión por puentes metileno.



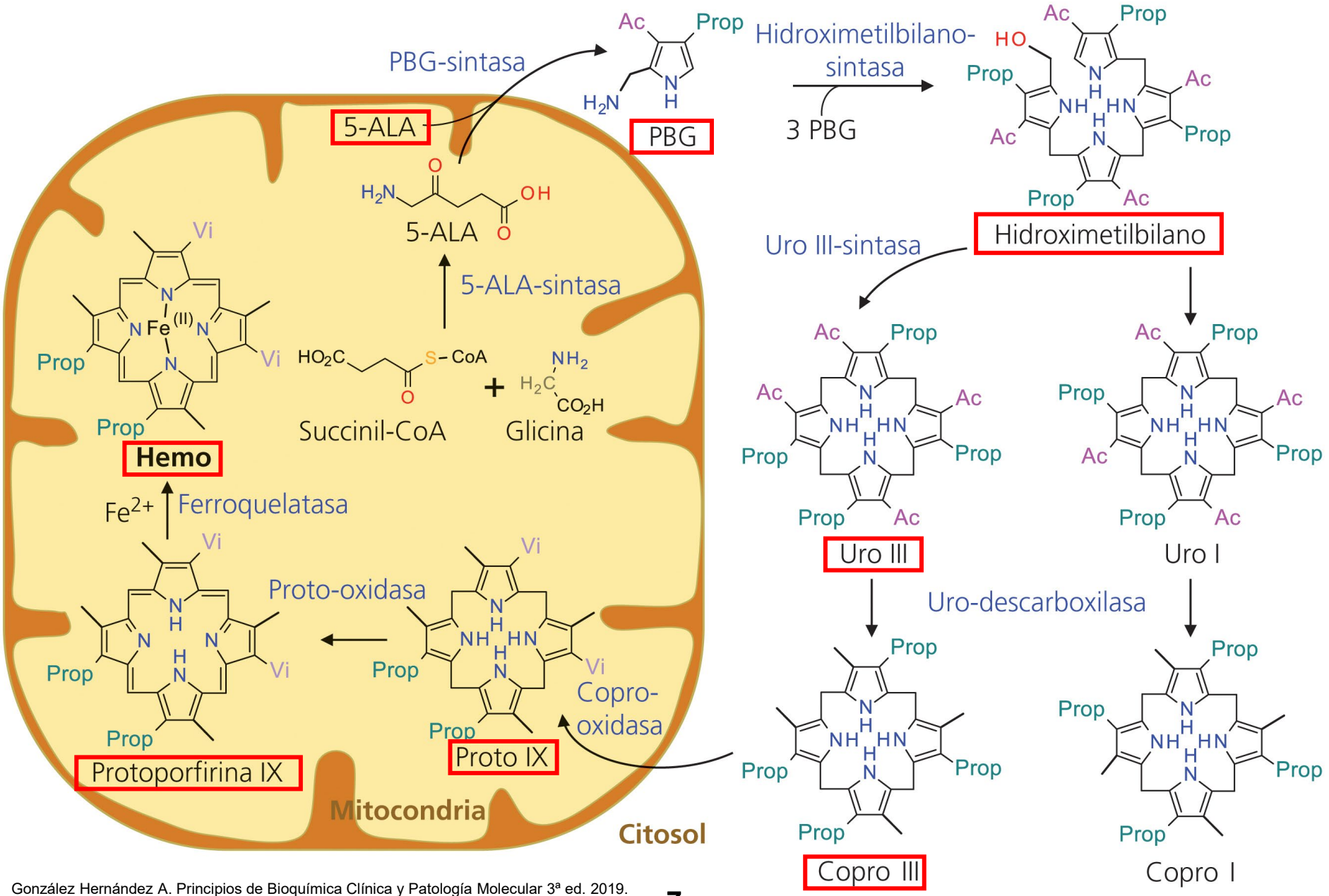
(La única que participa en la formación del grupo HEMO)

- Se pueden producir otras **PORFIRINAS** por oxidación no enzimática de los PORFIRINÓGENOS, que no sintetizan el grupo Hemo (sólo la IX lo sintetiza).
- Las porfirinas producen una fluorescencia rojiza (*porphyria:* púrpura) que pierden cuando se unen al Fe.

Heme



BIOSÍNTESIS DEL GRUPO HEMO

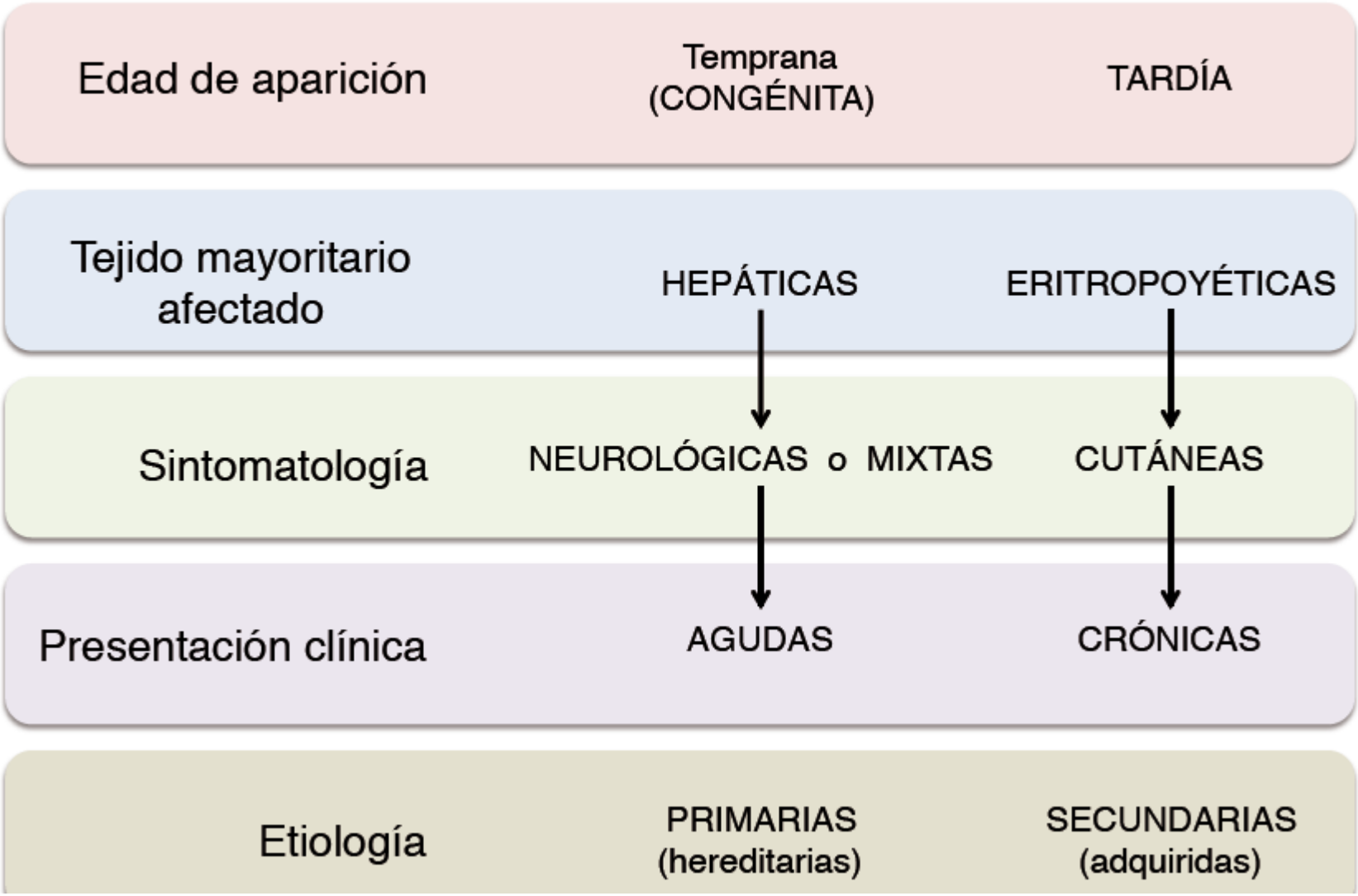


PORFIRIAS

- Debidas a **déficit genéticos o adquiridos** en las actividades enzimáticas que sintetizan el grupo HEMO → se acumulan precursores en:
    - médula ósea (**porfirias eritropoyéticas**)
    - hígado (**porfirias hepáticas**).
- Síntomas, según la enzima deficiente:
    - **neuroviscerales** (dolor abdominal, trastornos psiquiátricos, síntomas neurológicos … etc.)
    - **Cutáneos** (Fotosensibilidad: edema, ampollas…etc)
- Se les denomina **trastornos ecogenéticos** ya que los síntomas se exacerban por el contacto del individuo con factores ambientales (drogas como el alcohol, fármacos, estrógenos, disolventes orgánicos….. etc.)

CLASIFICACION

Criterios de clasificación

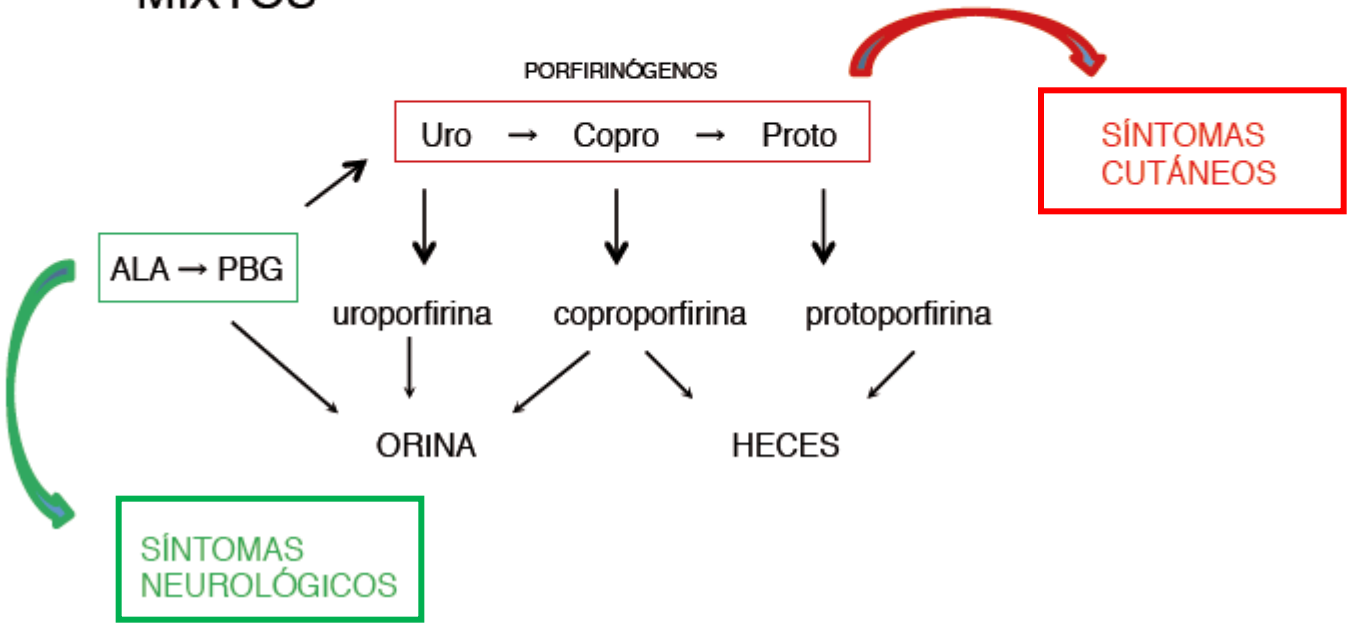


CLINICA

Sintomatología

En función del tipo de metabolito que se acumula

- NEUROLÓGICOS (centrales y periféricos)
- CUTÁNEOS (fotosensibilidad)
- MIXTOS



ENZIMAS RELACIONADAS CON LAS DIFERENTES PORFIRIAS

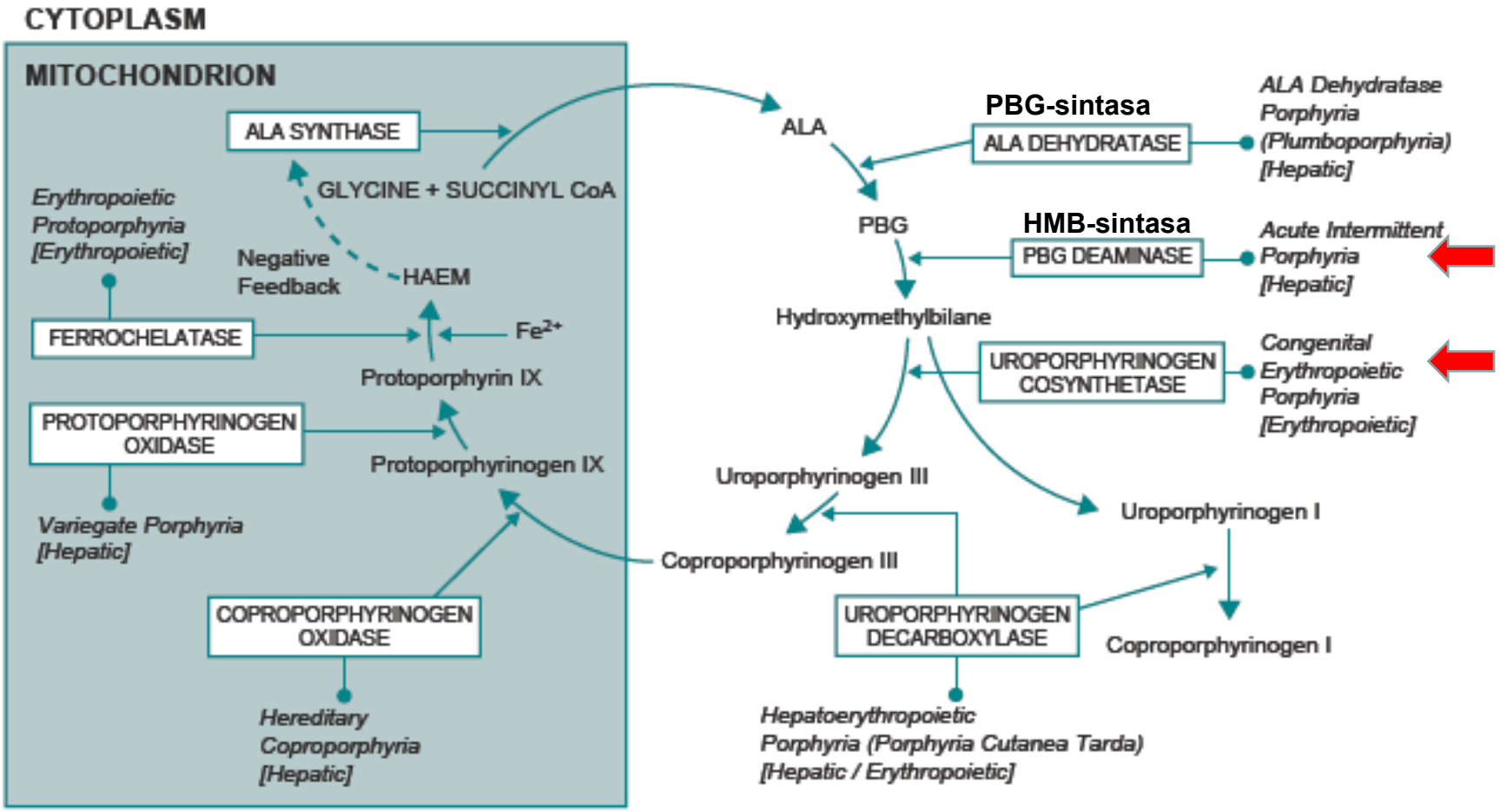


Figure 1. The pathway of haem biosynthesis. The different enzymes are shown in the boxes. The porphyria associated with each enzyme is given and [in parentheses] whether the excess porphyrin production is primarily in the liver or bone marrow. ALA, δ-aminolaevulinic acid; PBG, porphobilinogen.

ALTERACIONES GENÉTICAS Y METABÓLICAS DE LAS PORFIRIAS HEREDADAS

PORFIRIA	*Herencia*	*Defecto enzimático y % de la actividad normal*	*Principales porfirinas o precursores excretados*	*Ruta de excreción*	*Tejido*
Déficit de PBG-sintasa	AR	PBG-sintasa, 1-2% (ALA-deshidratasa)	ALA, coproporfirina III	Orina	Hepático
Porfiria aguda intermitente (PAI)	AD	HMB-sintasa, 50% (PBG-desaminasa)	ALA, PBG	Orina	Hepático
Porfiria cutánea tarda (PCT)	AD	URO-descarboxilasa, 50%	Uroporfirina I y III	orina	Hepático
Coproporfiria hereditaria	AD	COPRO-oxidasa, 50%	ALA, PBG, Coproporfirina III	Orina, heces	Hepático
Porfiria variegata (PV)	AD	PROTO-oxidasa, 50%	ALA, PBG, coproporfirina III, protoporfirina IX	Orina, heces	Hepático
Porfiria eritropoyética congénita (PEC)	AR	URO-sintasa	Uroporfirina I	Orina	eritropoyético
Protoporfiria eritropoyética	AD	Ferroquelatasa, 20%	Protoporfirina IX	Heces	eritropoyético

PORFIRIAS NEUROVISCERALES

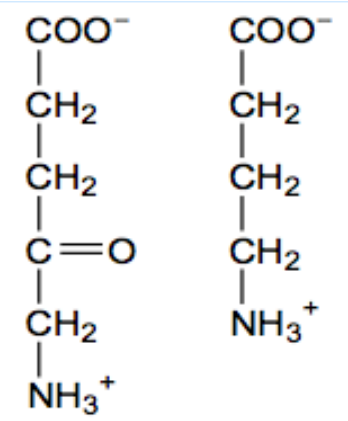
Síntomas y signos durante los ataques agudos:

- **Alteraciones del SNC**: ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, convulsiones, euforias, disminución de la consciencia.

- **Neuroviscerales (SN autónomo)**: Dolor abdominal, taquicardia, estreñimiento, vómitos, diarreas, arritmias

- **Neuropatías motoras (SN periférico)** : dolores en las extremidades, debilidad muscular, dificultad respiratoria, disfonías.

- **Cambios metabólicos:** Menor síntesis de citocromos en cadena respiratoria: menor producción ATP. Orina oscura o roja, hepatopatías, hiponatremia (disminuye el sodio).



Tratamiento:

* Preparados específicos con grupo **hemo** (hematina): limita la producción de porfirinas.

* **Opiáceos** (dolor)

* **β-bloqueantes:** frenan la hiperactividad simpática (arritmias)

* **Tranquilizantes** (diazepam, clorpromacina)

* Infusiones de **glucosa** (ayuno): reprime la actividad de la enzima ALA-sintetasa

* **Seguimiento** del paciente en UCI

PORFIRIAS CUTÁNEAS

CARACTERÍSTICAS:

- Las porfirinas se depositan en la piel y causan lesiones en piel por exposición a UV: la luz excita los e^- de las porfirinas hacia un estado de energía elevado que reacciona con O_2 ⟶ especies reactivas de oxígeno que lesionan los tejidos.

SÍNTOMAS:

- Fotosensibilidad:

  - aguda (sensación de quemadura, edema, ampollas, eritema)

  - crónica (fragilidad en la piel, cicatrices, calcificaciones)

- Hipertricosis: Exceso de pelo

- Hiperpigmentación

TRATAMIENTO:

- Protección solar, ingesta de β-caroteno (favorece la tolerancia a la luz), flebotomías (reduce el Fe en el cuerpo, lo que reduce la cantidad de porfirinas).

SIGNOS CLINICOS CUTANEOS

A) Ampollas

B) Las ampollas se rompen fácilmente y forman lesiones costrosas que se reparan lentamente dando lugar a cicatrización crónica y despigmentación de la piel

C) Hipertricosis

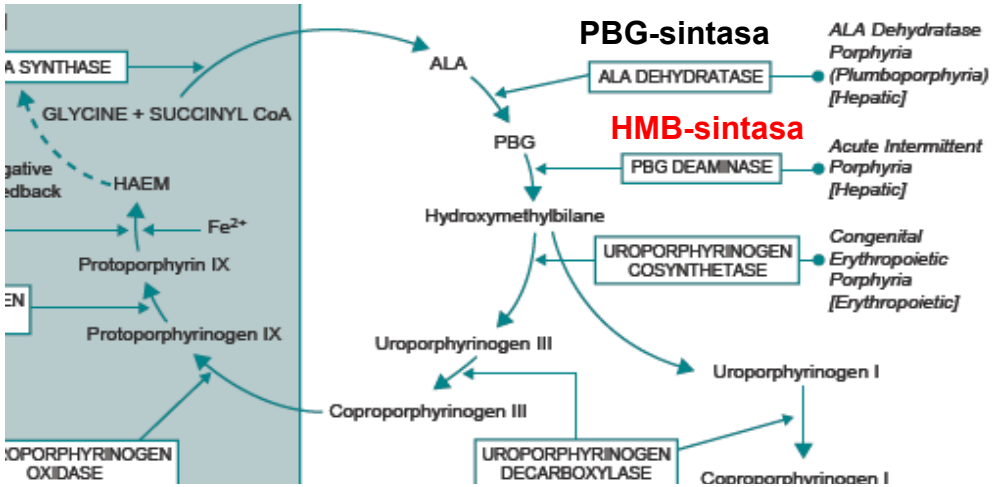
D) Edema y eritema

E) Forma grave de porfiria eritropoyética congénita con desfiguración de las partes del cuerpo expuestas al sol y eritrodoncia

F) Recién nacido con porfiria eritropoyética congénita y G) dos años después de un transplante de médula ósea

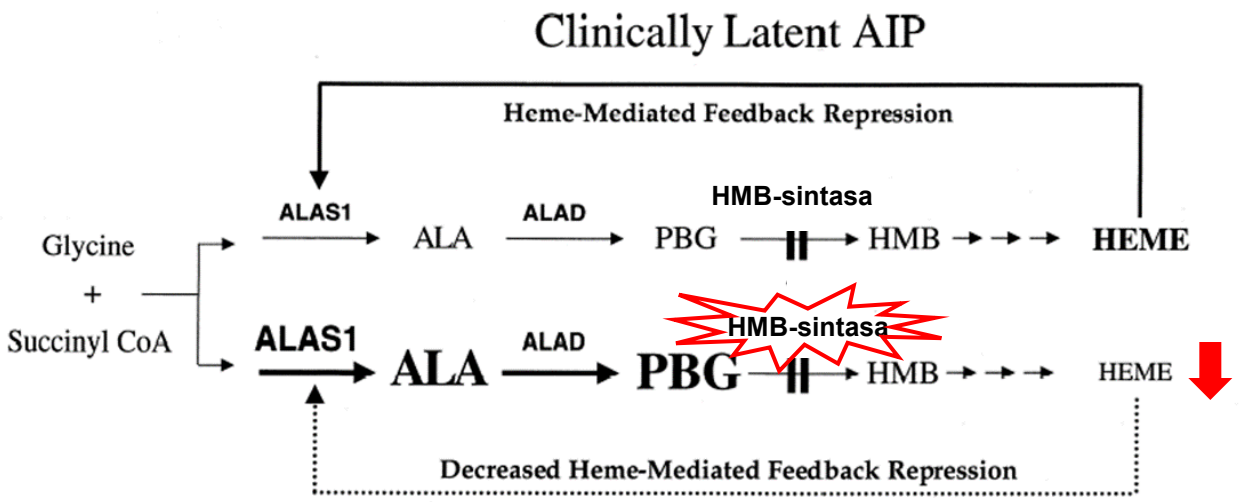
Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Lancet 375, 924-937, 2010

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI)



- Base molecular: Déficit de **hidroximetilbilano-sintasa (HMB-sintasa)** ➡ 50% de actividad residual del enzima.
- Se acumula mayoritariamente **porfobilinógeno (PBG), y en menor medida ALA,** que se excreta por la orina (200 mg/dl).
- Porfiria **más frecuente** en Europa 1/100.000.
- Aparecen los síntomas entre 20-40 años. **Incapacitante** pero no mortal.
- **Síntomas neuroviscerales**: dolor abdominal, vómitos, neuropatías y trastornos mentales. Existen **factores inductores** como alcohol, hormonas (esteroides), medicamentos (barbitúricos, benzodiacepinas….)

FISIOPATOLOGÍA DEL ATAQUE AGUDO DE LA PAI

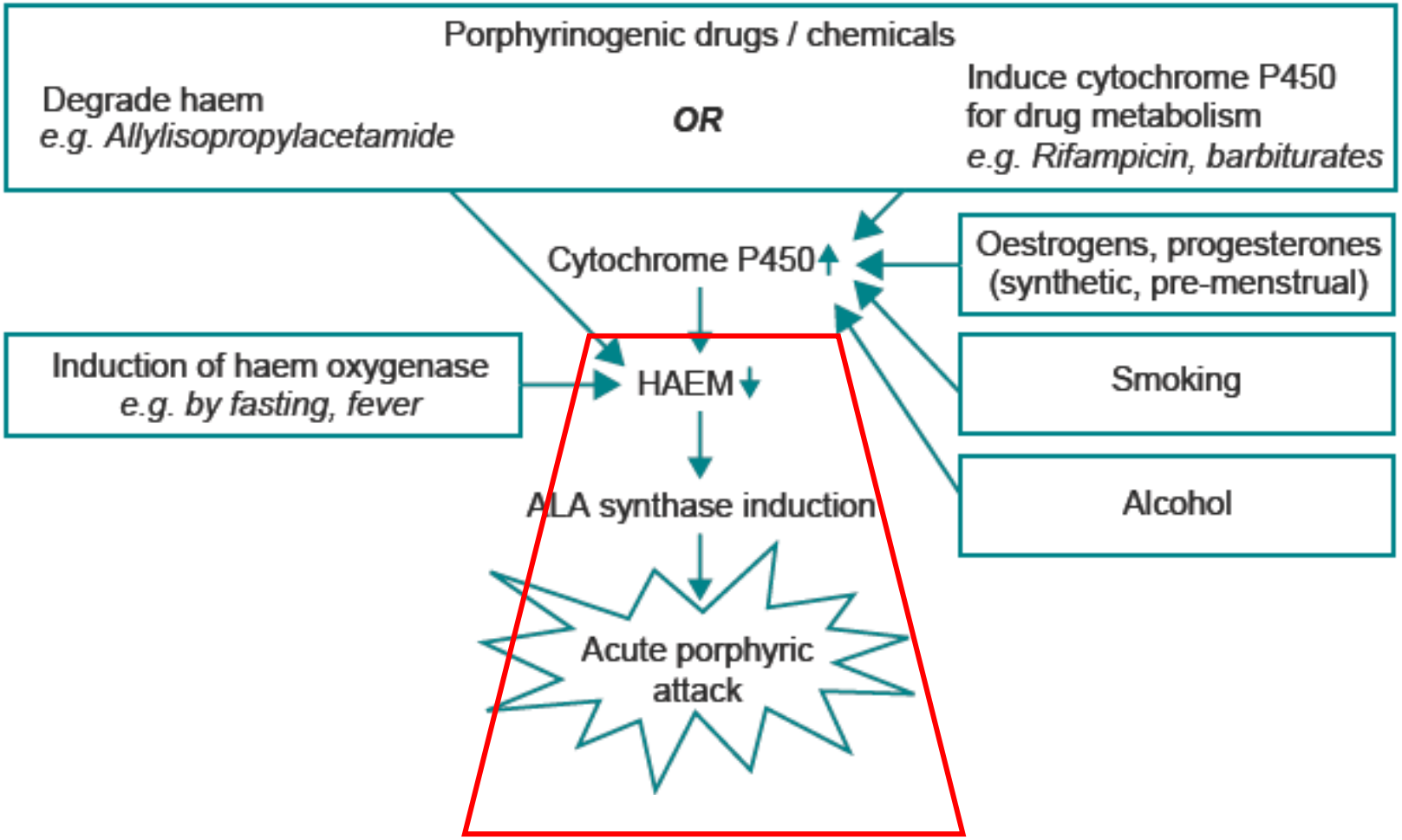


- La PAI se produce cuando hay un aumento de las necesidades de grupo **HEMO** en el organismo.

- ↓↓ Cantidades de grupo **HEMO** → Disminuye la retroalimentación negativa sobre la isoforma hepática de **ALA-sintasa**, elevando el nivel de ésta y como consecuencia aumentan **ALA y PBG** y otros precursores que son tóxicos para el organismo.

Porfirias asociadas a ↑↑ ALA y PBG → DAÑOS NEUROVISCERALES

DESENCADENANTES DEL ATAQUE AGUDO DE LA PAI



Santamaria, M et al. Laboratory Medicine at a glance. 2018

Peripheral neuropathy in a patient with AIP.

Detección:

- Evidencia en la orina de PBG (Reactivo de Ehrlich), que produce un compuesto coloreado.

- Diagnóstico de la actividad enzimática que se sospecha deficitaria.

Tratamiento PAI:

- Hospitalización.
- Analgésicos (narcóticos).
- Tranquilizantes,
- Glucosa i.v. (reprime la ALA sintasa)
- β-bloqueantes (reduce arritmias e hipertension

PORFIRIA ERITROPOYETICA CONGÉNITA (PEC)

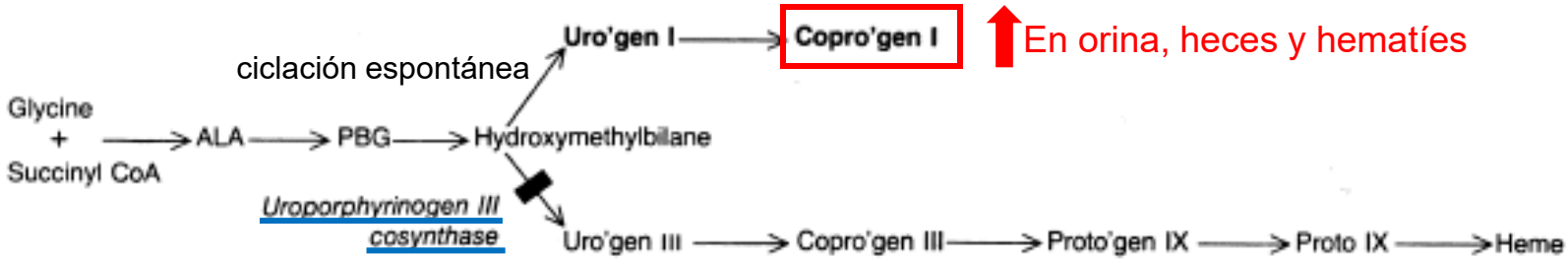
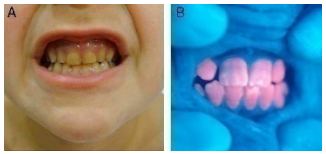


FIG. 66-19 The enzymatic defect in the heme pathway in CEP is a marked deficiency of uroporphyrinogen III cosynthase activity. The deficiency in enzyme activity is severe enough in homozygotes to limit heme synthesis in the bone marrow. Since the activity of uroporphyrinogen III cosynthase is limiting, hydroxymethylbilane is nonenzymatically diverted to uroporphyrinogen I. Uroporphyrinogen I can then be converted to coproporphyrinogen I by uroporphyrinogen decarboxylase, but the latter intermediate cannot be metabolized further, and thus is excreted into urine. ALA = δ-aminolevulinic acid; PBG = porphobilinogen; Uro'gen = uroporphyrinogen; Copro'gen = coproporphyrinogen; Proto'gen = protoporphyrinogen; Proto = protoporphyrin.

- Deficiencia de **Uroporfirinógeno III-sintasa (Uro-sintasa).** Actividad enzimática menor del 5%. Una de las más raras (menos de 100 casos descritos).
- Herencia AR, se conoce como **enfermedad de Günther.**
- Se asocia con **anemia hemolítica** (se forman porfirinas no funcionales que dañan los hematíes) y **lesiones cutáneas**.
- **Fotosensibilidad muy intensa**, incluso en la lactancia, ampollas y vesículas con tendencia a infectarse genera deformaciones en cara y manos
- Las **porfirinas se depositan en dientes y huesos**, con coloración marrón bajo luz normal que provoca que tengan fluorescencia roja bajo la luz U.V. → Mito del Vampiro



PORFIRIA ERITROPOYETICA CONGÉNITA (PEC)

Table 66-9 Mutations in the URO Cosynthase Gene in Congenital Erythropoietic Porphyria

Mutation		Position on Protein (from N-terminus)	Frequency	Reference
Normal	Patient			
Leucine	Phenylalanine	4	1/14	402
Alanine	Alanine*	9		401
Proline	Leucine	53	1/14	399–402
Alanine	Threonine	62		401
Valine	Alanine	66		401
Cysteine	Arginine	73	7/36	399–402
Threonine	Methionine	228	1/14	401,402
	55 Amino acids deleted		2/14	402
	45 Amino acids inserted	–COOH extremity	1/14	402

*Silent substitution (G→A) on nucleotide 27.

Tratamiento (PEC):

- Protección solar.
- Transfusiones de sangre (anemia).
- Trasplante de médula ósea.
- Terapia génica

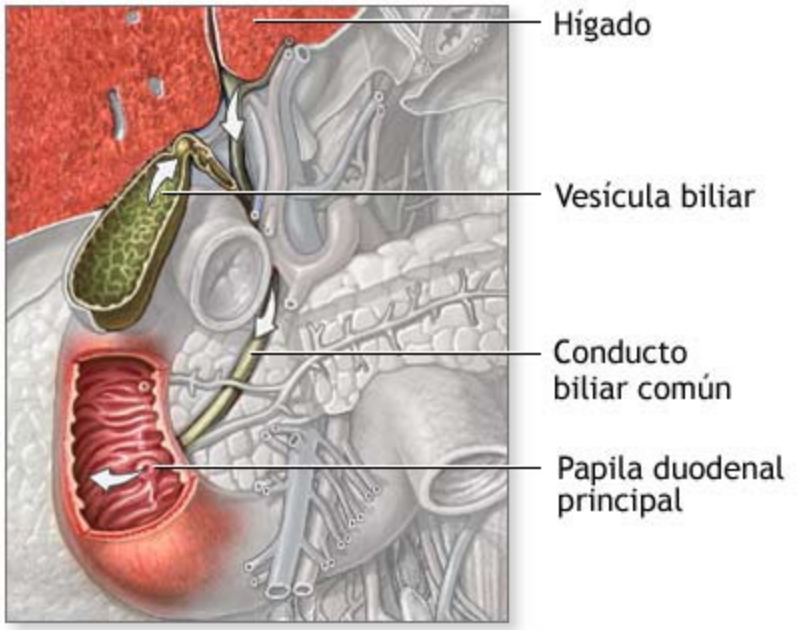
COMPOSICIÓN DE LA BILIS

-Composición electrolítica similar al plasma (Na^+, K^+, Cl^- CO_3H^- ….)

-Agua 82%

-Moléculas orgánicas : 5-15%

- 12% de ácidos biliares
- 4% de fosfolípidos
- 0.7% de colesterol
- Resto: Bilirrubina (Bb), pigmentos biliares, derivados de hormonas metabolizadas en el hígado, fármacos o sus metabolitos.



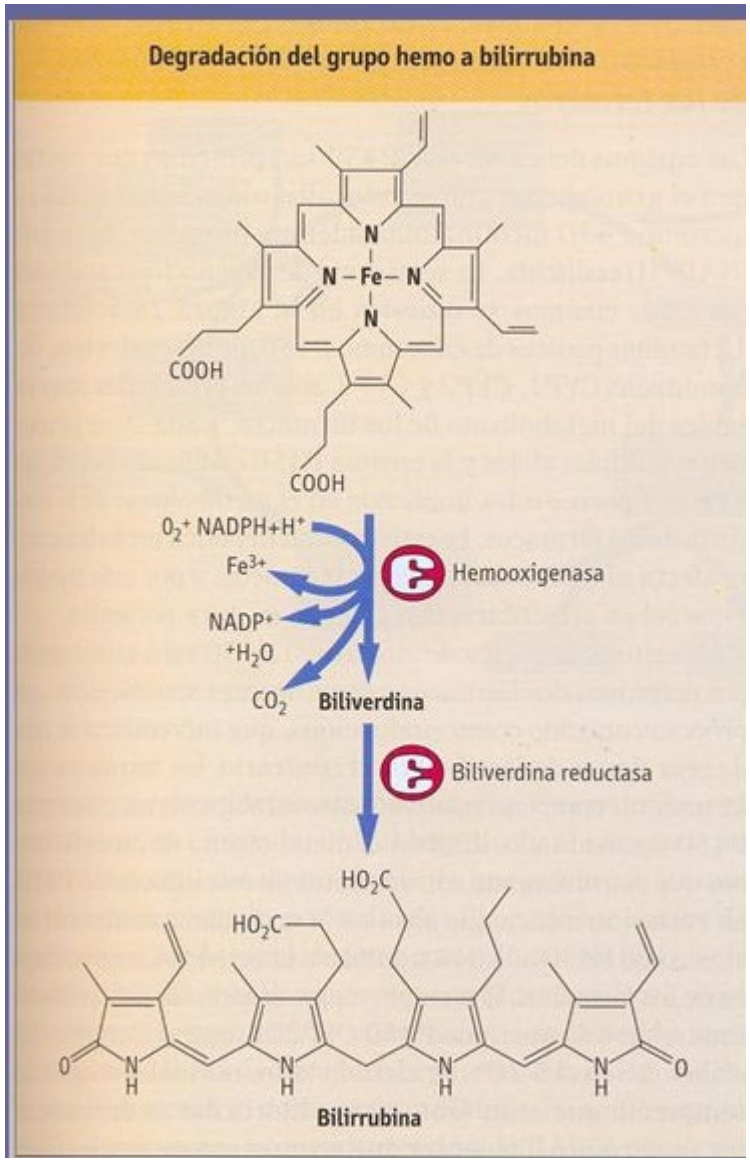
FUNCIÓN DE LA SECRECIÓN BILIAR

→ Digestión-absorción de lípidos: ácidos biliares.

→ Balance sistémico del colesterol

→ Eliminación de aniones orgánicos: Bilirrubina, fármacos y sus metabolitos

SÍNTESIS DE LA BILIRRUBINA

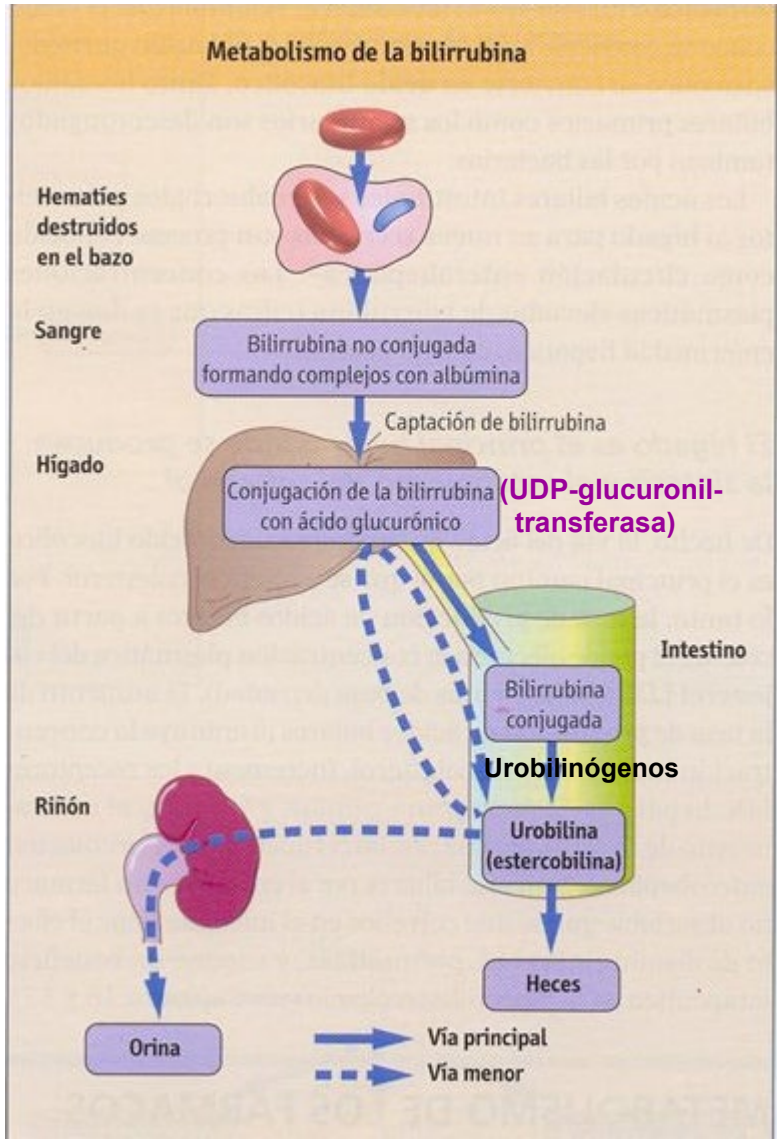


- **BILIRRUBINA**: producto de degradación del hemo.

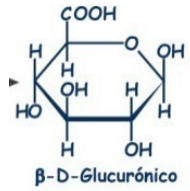
- **PROCEDENCIA**:
  - **85% degradación de hemoglogina** liberada por eritrocitos fagocitados en macrófagos del hígado, bazo y médula ósea.
  - **15% eritropoyesis ineficaz**

- **DEGRADACIÓN**:
  - la enzima **Hemo-oxigenasa**, abre el anillo tetrapirrólico y forma la **Biliverdina.**
  - ésta se reduce a bilirrubina, mediante la **biliverdina-reductasa.**

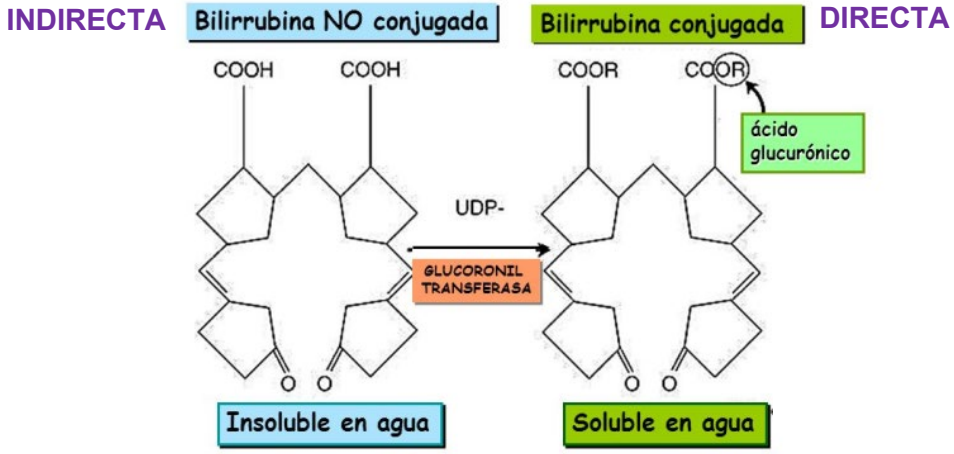
METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA



- La bilirrubina se transporta al hígado asociada con la albúmina. Los ácidos grasos la desligan de su unión.



- Se une al **ácido glucurónico** → **glucurónidos de bilirrubina**, que la convierten en soluble y se excreta a la bilis.



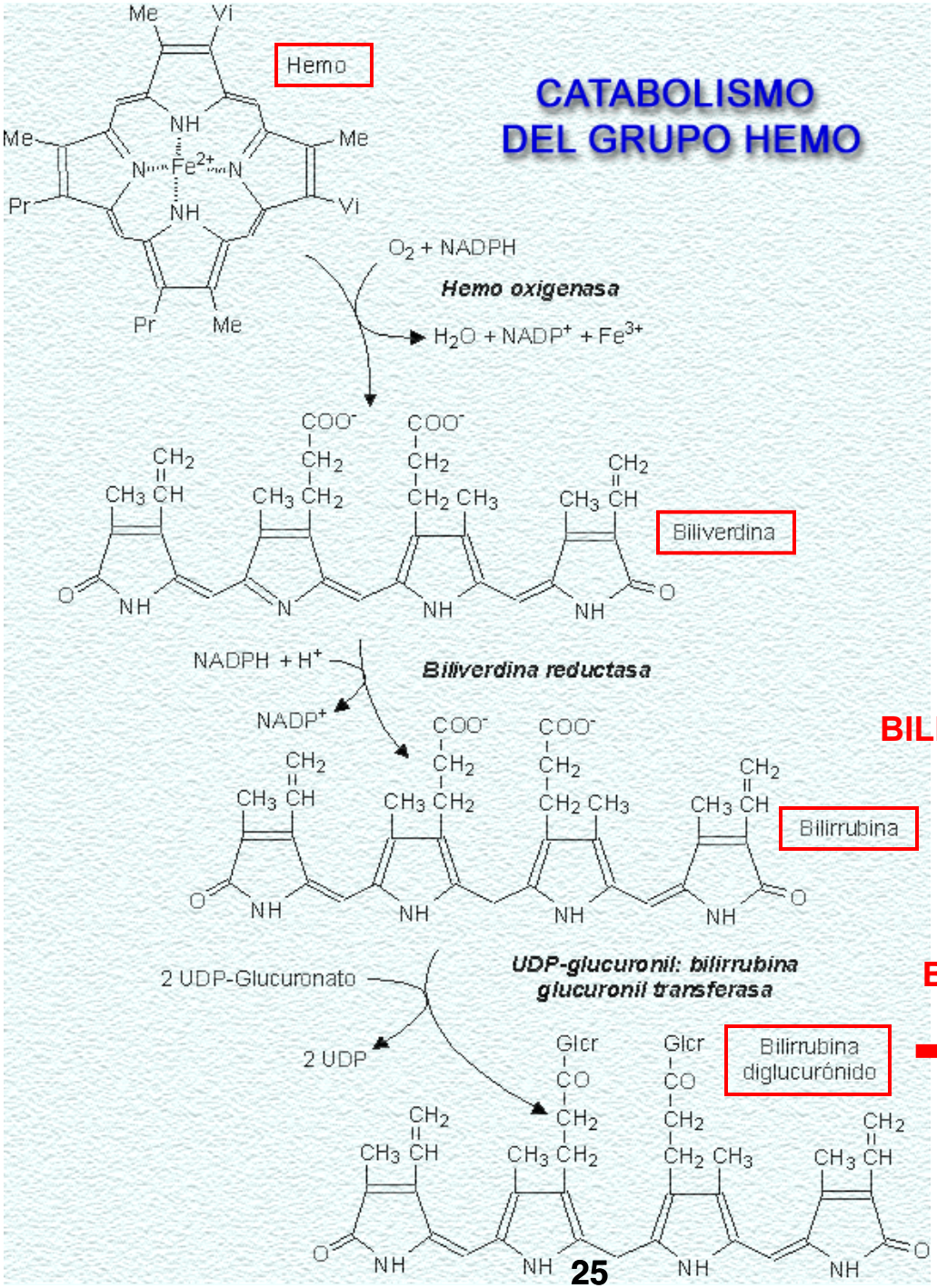
- En el intestino:

Bilirrubina conjugada → Urobilinógenos → Urobilinas

Bacterias anaerobicas del intestino

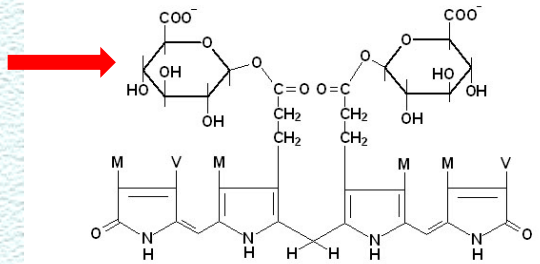
Urobilinas → estercobilina, mesobilina, urobilina

CATABOLISMO DEL GRUPO HEMO

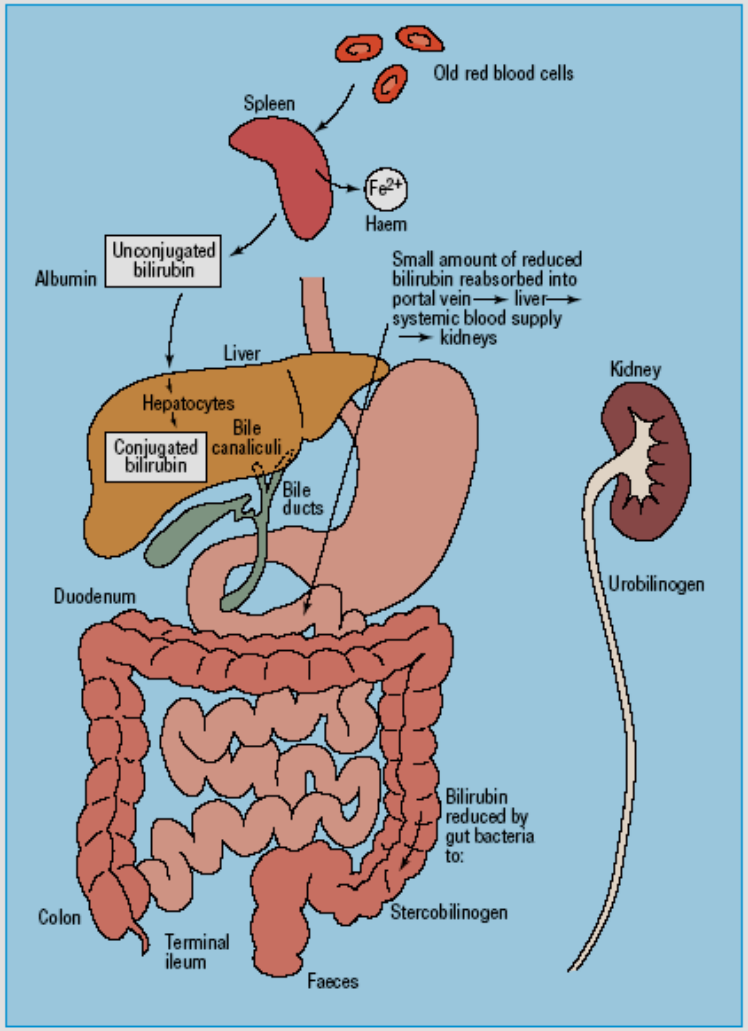


BILIRRUBINA NO CONJUGADA

BILIRRUBINA CONJUGADA



ICTERICIA



Bilirubin pathway

- Incremento de Bilirrubina > 2 mg/dl (valores normales: 0.3-1 mg/dl)

- Coloración amarilla en piel y esclerótica por depósito de bilirrubina.

BILIRRUBINA ELEVADA:

⬇

se transfiere a los lípidos de membrana

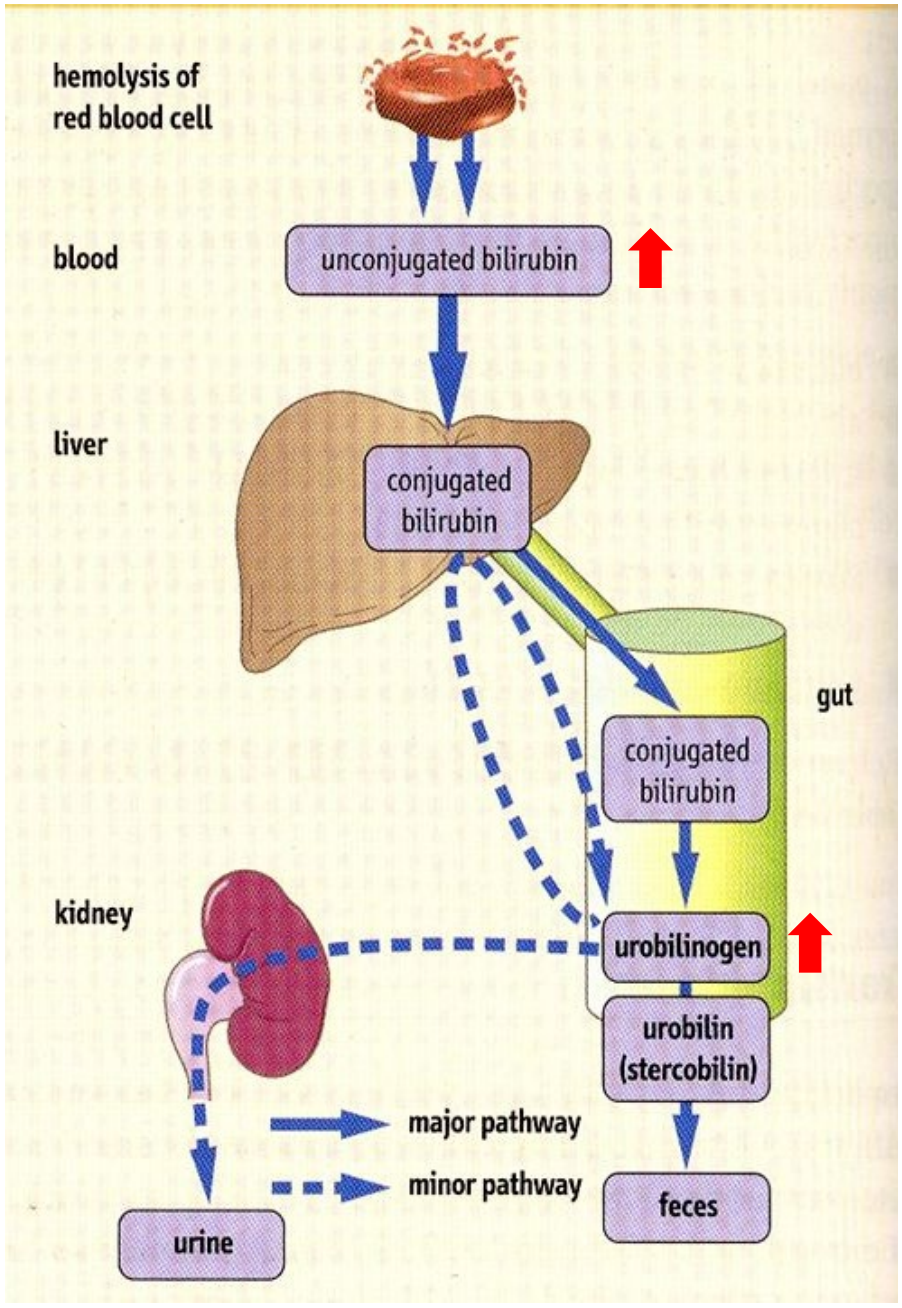
⬇

deterioro de las funciones celulares

⬇

deterioro del sistema nervioso

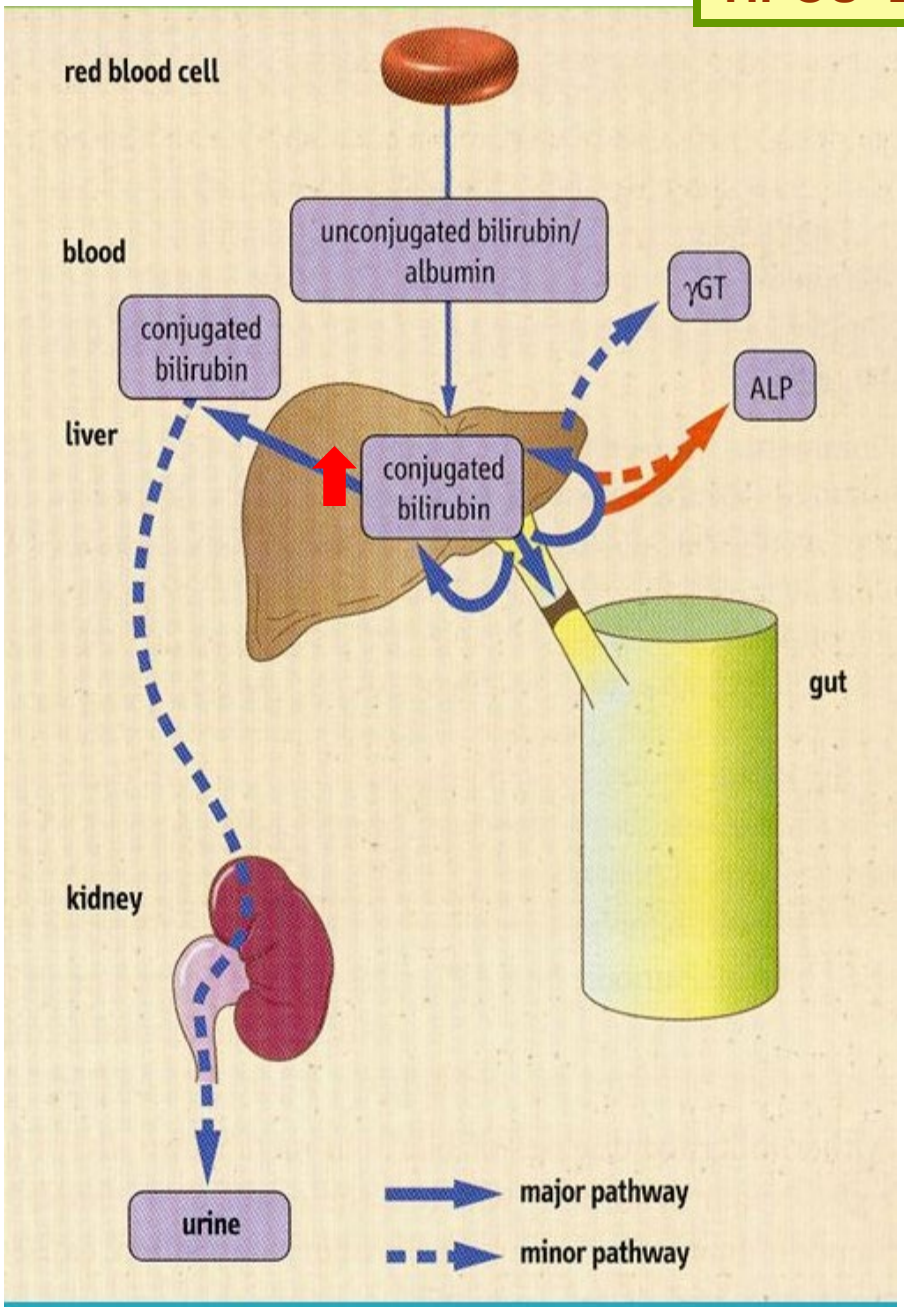
TIPOS DE ICTERICIA



PREHEPÁTICA:

- **Hemólisis** ⇨ elevada producción de Bb.
- Hiperbilirrubinemia no conjugada
- **Aumenta la Bb indirecta** en sangre.
- No aparece en orina, porque no se filtra por el riñón (unida a albúmina).
- Una vez conjugada en hígado, se excreta por bilis.
- **Aumenta el urobilinógeno**, que se elimina en la orina

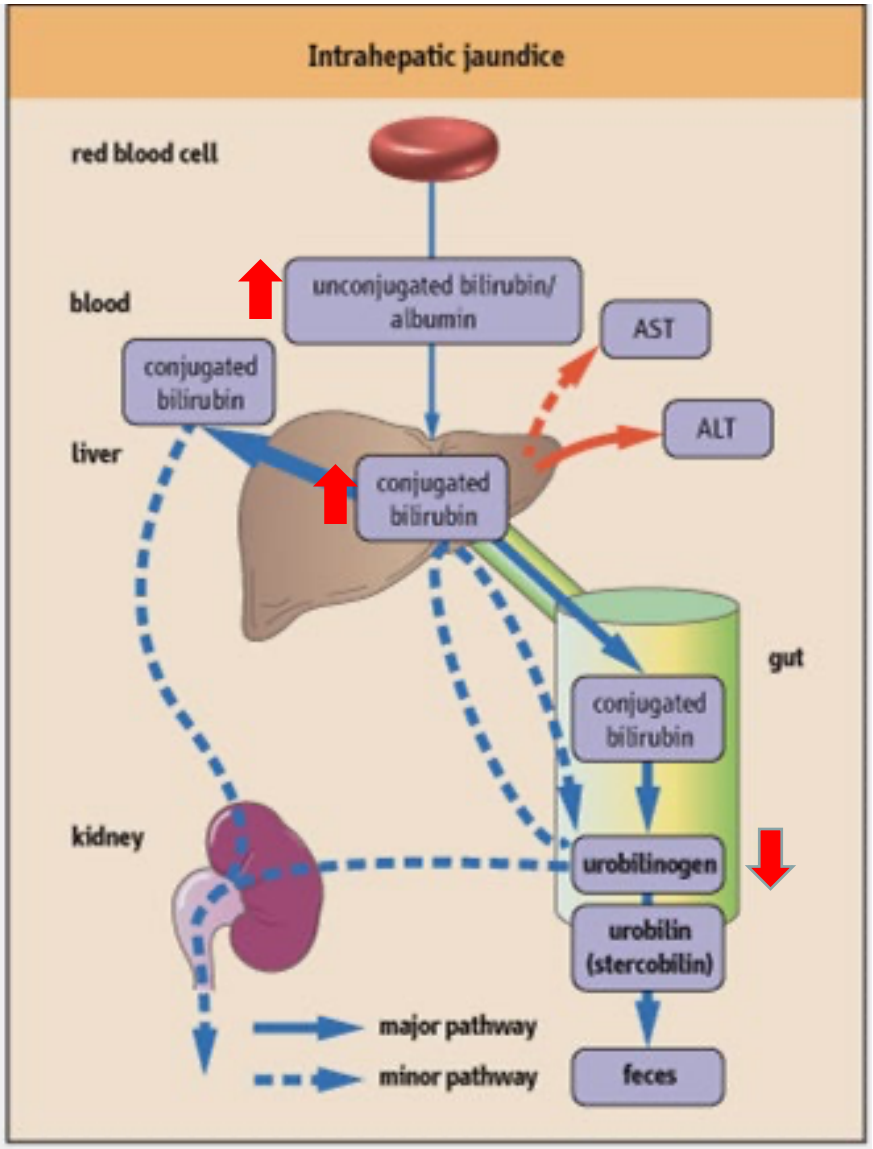
TIPOS DE ICTERICIA



POSTHEPÁTICA:

- **Obstrucción del flujo biliar hacia el intestino** ⇨ Bb conjugada vuelve a la sangre
- **Hiperbilirrubinemia directa**
- Filtración en el riñón
- Aparece en **orina**, de color amarilla.
- Se elimina poca Bb en intestino
- Muy **poco urobilinógeno**: heces pálidas.

TIPOS DE ICTERICIA



HEPÁTICA:

- **Toxinas o Infecciones** ⇨ alteración en hepatocitos y en el sistema biliar.
- Afecta a la capacidad de conjugación y la excreción hepática.
- **Aumento sérico de Bb directa e indirecta**.
- La Bb directa provoca su aparición en orina.
- Se produce **poco urobilinógeno**

ICTERICIA FISIOLÓGICA DEL RECIÉN NACIDO

- **HIPERBILIRRUBINEMIA**: aparece en 2-3 dias del nacimiento.

- Mayoritariamente **transitoria**: 2 semanas.

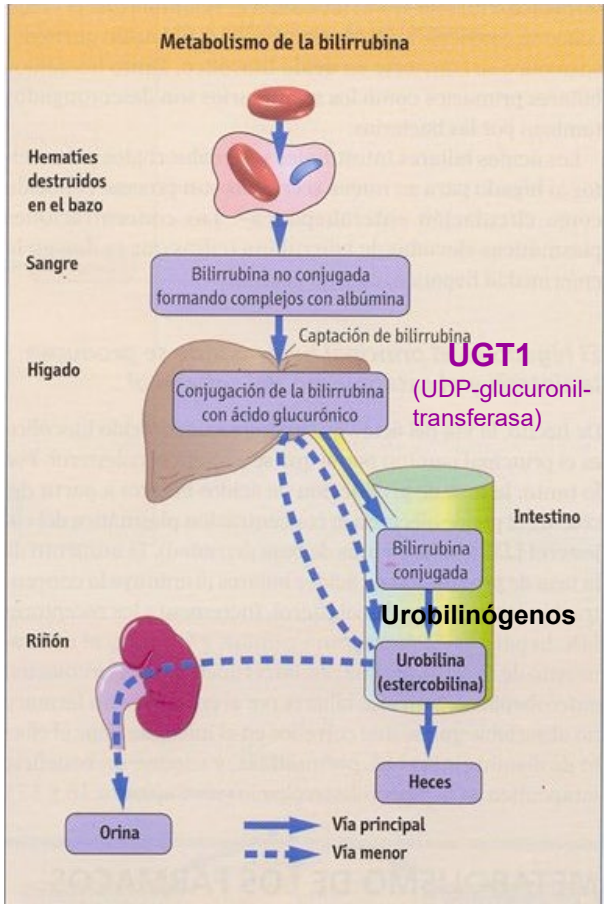
- **Menor** período de **vida media del eritrocito** en neonatos, por lo que aumenta la velocidad de síntesis de Bb.

- Niveles > 220 µmol/L → **alteración neurológica** → (**kernícteros**) → Bb atraviesa barrera hematoencefálica: acumulación de Bb y necrosis celular en hipocampo, núcleo cerebeloso y sustancia gris.

- **Incompatibilidad Rh maternofetal** → aumento de hemólisis de hematies → aumento de Bb indirecta.

- **Actividad menor de UGT1** (UDP-glucuronil-transferasa) por ser de las últimas enzimas formadas en el feto.

- La **ALB sérica es menor** en el neonato, lo que afecta a la unión Bb-ALB.



ICTERICIA FISIOLÓGICA DEL RECIÉN NACIDO

- **Elevados niveles de estrógenos** del neonato disminuye excreción Bb.

-La **flora intestinal** (degrada Bb a urobilinógeno) se inicia en el momento del parto ➡ Bb libre es absorbida por el torrente circulatorio y se produce sobrecarga .

- **TRATAMIENTO**: Fototerapia: cambio de conformación de Bb que la convierte en soluble y no tóxica.

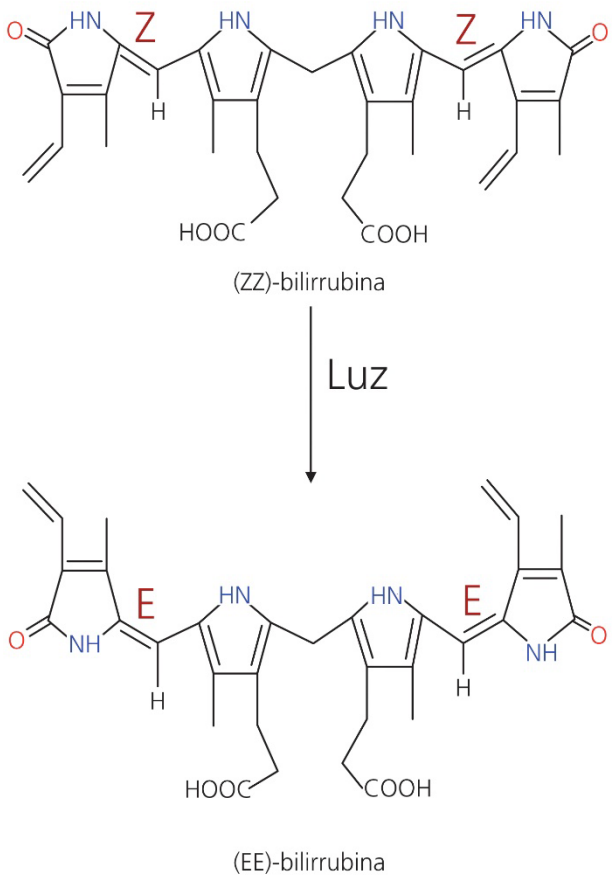


Figure 2 Classic signs of acute bilirubin encephalopathy (reproduced, with permission, from Bhutani et al.[11]).

ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

DEFICIENCIA DE URIDINA DIFOSFATO-GLUCURONIL-TRANSFERASA (UGT): SE PRODUCE AUMENTO DE Bb INDIRECTA.

1.- SÍNDROME DE GILBERT:

- Es frecuente: afecta a más de un 3% de la población. Herencia **recesiva**.

- Menor transcripción del gen UGT → baja actividad enzimática → **ictericia leve. No hay riesgo de kernícterо**. No requiere tratamiento.

- Causa: **inserción de una repetición TA** en el promotor del enzima : el gen normal tiene 6 inserciones, el del síndrome tiene 7.

- Riesgo de **toxicidad** por algunos medicamentos como paracetamol, ya que se metabolizan por glucuronidación.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

2.- SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR I Y II:

- **Grave hiperbilirrubinemia** con lesión cerebral. Existen 2 tipos:

  -**Tipo I**: No hay transcripción del gen o la enzima no es activa.

    - La Bb supera los 340 µmol/L ➡ **alto riesgo de quernícteroe** ➡ la unica terapia es el trasplante hepático.

  - **Tipo II**: la mutación produce disminución de la actividad de UGT (<10%)

    - La Bb está entre 75-250 µmol/L. Enfermedad más benigna. **No suele desarrollar quernícteroe**